

学位授与番号	甲第1568号
学位授与年月日	平成15年3月25日
氏 名	王 暉
学位論文題目	Potential involvement of monocyte chemoattractant protein (MCP)-1/CCL2 in IL-4-mediated tumor immunity through inducing dendritic cell migration into the draining lymph nodes (インターロイキン-4を介した腫瘍拒絶において、単球走化因子 (MCP)-1/CCL2は樹状細胞の所属リンパ節への移動を誘導する)
論文審査委員	主 査 教 授 須 田 貴 司 副 査 教 授 中 尾 眞 二 教 授 山 本 健 一

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

インターロイキン-4 (IL-4) 遺伝子を導入したマウス結腸癌細胞株 colon 26 を BALB/c マウスに接種すると、インターフェロン (IFN) - $\gamma$  依存的に、腫瘍が拒絶されるとともに、所属リンパ節で特異的腫瘍免疫が成立する。この過程における、抗原提示細胞である樹状細胞の所属リンパ節への動員機構に焦点を当てて、解析を行った。その結果、

- 1) 親株を接種した場合に比べて、IL-4 遺伝子導入細胞株を接種したマウスの所属リンパ節では、接種後 2～3 日の間に、樹状細胞マーカーである、DEC-205 - CD11c がともに陽性の細胞が増加していて、これらの細胞は共刺激分子である CD86 抗原も発現していることから、成熟樹状細胞であると考えられた。
- 2) IL-4 遺伝子導入細胞を接種したマウスの所属リンパ節において、樹状細胞に対して走化活性を示すケモカインである MCP-1/CCL2、ABCD-1/CCL22、および LARC/CCL20 遺伝子の発現が選択的に増強されていた。
- 3) MCP-1/CCL2 に対するレセプター CCR2 と LARC/CCL20 に対するレセプターである CCR6 の遺伝子発現のみが、親株接種マウスの所属リンパ節に比べて、IL-4 遺伝子導入株接種マウスの所属リンパ節で増強していた。
- 4) IL-4 遺伝子導入株を接種したマウスの所属リンパ節で、DEC205 陽性細胞の大半と F4/80 細胞の約半数において MCP-1 蛋白が検出されるとともに、DEC205 陽性細胞の約半数は CCR2 も陽性であった。
- 5) 抗 MCP-1/CCL2 抗体を腹腔内投与すると、IL-4 遺伝子導入 colon 26 細胞を接種したマウスにおいて、所属リンパ節における DEC-205 - CD11c ダブル陽性細胞数が減少するとともに、腫瘍拒絶速度も顕著に遅延した。

以上の結果より、IL-4 遺伝子導入 colon 26 細胞を接種したマウスの所属リンパ節において、MCP-1/CCL2 の発現が誘導される結果、抗原提示能を有する CCR2 を保有する樹状細胞が所属リンパ節へと遊走され、腫瘍が効果的に拒絶されることが示唆された。本研究は、IL-4 遺伝子導入株の腫瘍拒絶過程における MCP-1 の役割を明らかにするとともに、MCP-1 による癌免疫遺伝子治療法の可能性も示唆しており、腫瘍免疫学に寄与する労作であり、学位に値すると評価された。